

Médicament à base de compositions contenant des substances sensibles à l'oxydation.

Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIÉTÉ ANONYME résidant en Suisse.

Demandé le 4 mai 1964, à 11<sup>h</sup> 31<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 juin 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 31 de 1965.)

L'invention a trait à un médicament à base de compositions contenant des substances sensibles à l'oxydation et se présentant par exemple sous la forme de perles.

En particulier, le médicament est préparé à partir d'une émulsion d'une substance sensible à l'oxydation dans l'eau, cette émulsion est formée en gouttelettes et les gouttelettes sont introduites dans une huile végétale pour former des perles de gélatine dans lesquelles est contenue la substance sensible à l'oxydation.

Pour obtenir les perles contenant des substances sensibles à l'oxydation, le procédé comprend les phases suivantes :

1° Formation d'une émulsion aqueuse contenant, dispersées dans elle, une substance sensible à l'oxydation et de la gélatine;

2° Formation de gouttelettes séparées de cette émulsion entièrement au-dessus de la surface d'une huile végétale;

3° Possibilité pour ces gouttelettes de tomber à travers une atmosphère inerte dans cette huile végétale qui est maintenue à une température comprise entre environ 15 et environ 25 °C;

4° Refroidissement de l'huile végétale contenant les gouttelettes à une température comprise entre environ 0 et environ 15 °C;

5° Déshydratation des perles de gélatine formées par le procédé.

Parmi les substances sensibles à l'oxydation qui peuvent être utilisées pour la mise en œuvre de l'invention, les matières liposolubles, ayant une activité vitaminique et les caroténoïdes sont préférés. L'expression « matière liposoluble ayant une activité vitaminique » comprend une huile contenant des vitamines, des provitamines, et des vitamines pures ou sensiblement pures, à la fois des vitamines naturelles et synthétiques, ou des dérivés chimiques de ces matières, des matières brutes contenant ces substances et des mélanges de celles-ci. L'invention s'applique en particulier à la préparation de poudres s'écoulant librement et contenant des matières ayant une activité en vitamine A, plus particulièrement

le palmitate de vitamine A, mais il y a lieu de comprendre que l'invention englobe également la préparation de perles contenant toute matière liposoluble ayant une activité vitaminique, par exemple les vitamines D, E, K, le carotène et des matières analogues ou des mélanges de ces matières, lorsqu'elles sont préparées suivant un procédé qui va être décrit. L'invention a trait également à des perles ayant la composition décrite ci-après.

La gélatine utilisée dans le procédé suivant l'invention est de préférence la gélatine connue sous le nom de gélatine du « type A ». La gélatine du type A est une gélatine préparée à partir de peaux d'animaux et/ou d'os qui ont subi un traitement préalable à l'acide avant l'extraction de la gélatine à l'eau chaude. La gélatine du type A présente un point iso-électrique correspondant à un pH d'environ 7,0 à environ 8,3. Il s'est également avéré comme expédient d'utiliser une gélatine du type A à bloom élevé, c'est-à-dire une gélatine ayant une force comprise entre environ 100 et 300 bloom, de préférence entre environ 200 et 300 bloom.

En outre, il s'est avéré expédient d'utiliser un sucre pour la formation de l'émulsion, de préférence un sucre inverti en totalité, par exemple un mélange d'environ 50 % de d-fructose et 50 % de d-glucose.

L'émulsion contient de préférence, en addition, un anti-oxydant hydrosoluble acceptable pharmaceutiquement, et un anti-oxydant liposoluble acceptable pharmaceutiquement. L'anti-oxydant hydrosoluble est, de préférence, du méta-bisulfite de sodium, bien que l'on puisse utiliser d'autres anti-oxydants, tels que le bisulfite de sodium, le sulfoxalate de formaldéhyde de sodium, l'acide ascorbique, l'acide isoascorbique, etc.

Les anti-oxydants liposolubles sont, de façon appropriée, un ou plusieurs des produits suivants : l'hydroxy-anisole butylé (2,6-di-t-butyl-4-méthoxyphénol), l'hydroxy-toluène butylé (2,6-di-t-butyl-4-méthylphénol), des tocophérols mélangés, le gallate de propyle et les produits analogues, en donnant

BEST AVAILABLE COPY

[3.400 M]

la préférence à l'hydroxy-anisole butylé et/ou à l'hydroxy-toluène butylé.

Les pourcentages indiqués dans le mémoire sont des pourcentages en poids.

Les quantités des ingrédients ci-dessus utilisés pour former l'émulsion ne sont pas déterminantes, bien que l'on emploie en général d'environ 10 à 40 %, d'une substance sensible à l'oxydation, d'environ 40 % à environ 60 % de gélatine du type A, d'environ 10 % à environ 30 % de sucre inverti en totalité, d'environ 0,5 à environ 4 % d'un anti-oxydant soluble dans l'eau et d'environ 1 % à environ 6 % d'un anti-oxydant soluble dans l'huile. La quantité de substance à activité vitaminique utilisée dépend de la composition désirée. La quantité de la substance à activité en vitamine A normalement utilisée est suffisante pour produire des perles contenant d'environ 200 000 à environ 650 000 I. U. par gramme; de préférence d'environ 500 000 à environ 600 000 I. U. par gramme, en se basant sur le poids total des perles.

La quantité d'eau utilisée pour la formation de l'émulsion doit être suffisante pour produire une émulsion ayant une viscosité comprise entre environ 240 et 340 cps. En général, on utilise entre environ 40 % et environ 75 % d'eau en se basant sur le poids total de l'émulsion.

Les dimensions des particules d'huile dispersées dans l'émulsion sont, de façon appropriée, maintenues entre environ 0,5 et environ 10 microns avec d'occasionnelles exceptions.

La préparation de l'émulsion contenant la substance sensible à l'oxydation peut être effectuée par des procédés connus. Ci-après, est indiqué un exemple d'un procédé qui s'est avéré comme donnant satisfaction : la gélatine est dissoute dans l'eau avec chauffage modéré, et la substance sensible à l'oxydation est alors dispersée ou émulsifiée dans la solution de gélatine. Le sucre, aussi bien que tous adjuvants, peuvent être introduits dans le mélange soit avant, soit après l'addition de la substance sensible à l'oxydation. Le mélange est agité jusqu'à l'obtention d'une dispersion uniforme et, si nécessaire, en faisant passer le mélange à travers un homogénéiseur.

Des ingrédients additionnels comprenant des émulsifiants tels que la lécithine, des diluants, et des solubilisants, tels que l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de graine de coton et des huiles analogues, des agents impartissant une odeur, des colorants et d'autres adjuvants utilisés conventionnellement dans des préparations pharmaceutiques peuvent facultativement être incorporés dans l'émulsion suivant l'invention.

L'huile végétale utilisée pour saisir les gouttelettes de l'émulsion est de préférence de l'huile de ricin, bien que d'autres huiles végétales, telles que l'huile de graine de maïs, l'huile de soja ou l'huile

de sésame, puissent être utilisées, bien que celles-ci ne soient pas aussi désirables que l'huile de ricin.

L'introduction de gouttelettes de l'émulsion contenant de la vitamine dans l'huile végétale est effectuée en éjectant l'émulsion d'une buse mobile ou fixe sur une couche fixe d'huile végétale à des intervalles espacés de façon que les gouttelettes ne se réunissent pas. Suivant une variante, l'huile végétale est présentée sous la forme d'une couche mobile, c'est-à-dire est agitée sous une buse fixe réglée pour permettre aux gouttelettes de tomber à un rythme tel que les gouttelettes ne se réunissent pas ensemble dans l'huile végétale. L'huile végétale doit être maintenue à une température comprise entre environ 15° et 25 °C, de préférence entre 18° et environ 22 °C, dans le but d'obtenir des sphères symétriques d'un diamètre sensiblement constant qui ne se rompent pas pendant l'agitation. Le procédé particulier pour introduire les gouttelettes de l'émulsion dans l'huile végétale n'est pas déterminant, à l'exception du fait qu'il est nécessaire pour l'invention que les gouttelettes soient formées dans l'air ou dans une autre atmosphère sensiblement inerte avant de pénétrer dans l'huile végétale.

L'huile végétale contenant les perles est ensuite refroidie à une température comprise entre environ 0° et environ 15 °C, de préférence à environ 5 °C, pendant une période comprise entre environ cinq minutes et environ seize heures pour compléter la gélification.

Lorsque les perles ou granules ont été gélifiés par refroidissement, ils peuvent être extraits de l'huile minérale ou végétale, dans laquelle ils sont en suspension, par filtration, centrifugation ou par d'autres moyens appropriés. L'huile résiduelle peut être extraite par lavage de la surface des granules avec un solvant approprié, de préférence un alcool inférieur, tel que l'éthanol, l'alcool isopropylique, le butanol, etc. Les petites perles peuvent alors être séchées dans une atmosphère à humidité convenablement basse. Les perles obtenues par ce procédé sont essentiellement sèches et débarrassées d'huile. Il est désirable que ce procédé de séchage soit, au moins partiellement, effectué au moyen de liquides appropriés à l'extraction d'eau, tels que les alcools inférieurs, mais soit conduit à un rythme tel qu'aucune tension ne subsiste dans les perles. Ces liquides ont également une tendance à durcir les perles et peuvent être ajoutés à la suspension d'huile refroidie des perles pour favoriser la « fixation » des perles et également pour favoriser leur filtration.

Si les perles sont séchées trop rapidement, elles ont une tendance à devenir durcies et souvent un craquement et une fragmentation vont se produire. Un homme de l'art peut aisément déterminer un rythme approprié de séchage tel que le produit fini présente une bonne résistance mécanique. Ceci

est particulièrement important lorsque de grandes quantités du produit sont destinées à être expédiées ou stockées. Un frottement et une pression sont susceptibles d'abraser et d'écraser les particules et par suite d'abîmer les constituants de vitamine. Une caractéristique de l'invention réside dans le fait que les perles contenant les composés de vitamine dispersés dans ces perles présentent une ample résistance mécanique, en dépit de leur haut contenu en vitamines.

Les perles préparées par le procédé suivant l'invention affectent une forme presque entièrement sphéroïde avec des dimensions tout-à-fait uniformes correspondant à une ouverture de tamis ayant d'environ 8 à environ 40 mailles par cm. et généralement d'environ 16 à environ 32 mailles par cm. Les perles formées à partir des gouttelettes de l'émulsion ont approximativement les mêmes dimensions de particules que les gouttelettes, bien que quelque réduction puisse se produire. Les perles sont particulièrement résistantes à un écrasement et sont tout-à-fait stables lors de leur stockage.

Il est ordinairement désirable de mettre en œuvre l'invention pour utiliser si possible des substances ayant une valeur au moins sur le plan pharmaceutique.

**Exemple 1.** — 25,1 kg d'une gélatine du type A (grains correspondant à une ouverture de 1 à 8 mailles par cm; 300 bloom) sont ajoutés rapidement tout en agitant, à 58,5 litres d'eau distillée maintenue à une température de 40 °C. La température du mélange est élevée rapidement à 55 °C et est maintenue à cette valeur jusqu'au moment où la solution est complétée.

Ensuite, un mélange de 11,75 kg de sucre inverti totalement et de 6,45 kg d'eau distillée, chauffé entre 55 et 60 °C, est ajouté et la solution est mélangée à une vitesse élevée pendant environ dix minutes. La solution de gélatine est agitée et un mélange d'un anti-oxydant contenant de la vitamine A et préparé en mélangeant ensemble 16,65 kg de palmitate de vitamine A, 1,5 kg d'hydroxy-toluène butylé et 0,5 kg d'hydroxy-anisole butylé à une température d'environ 60 °C, est ajouté à la solution tout en mélangeant. Un mélange de 2 kg de métabisulfite de sodium et de 5,0 litres d'eau distillée est ensuite ajouté. La viscosité de l'émulsion est ensuite ajustée à 290 cps  $\pm$  20 en ajoutant de l'eau distillée et en mesurant la viscosité avec un viscosimètre. L'émulsion est ensuite aspirée à la pompe à travers une tête de gicleur à environ 12 cm au-dessus de la surface de 240 litres d'huile de ricin, qui contient 0,2 % d'hydroxy-toluène butylé et est maintenue à une température de 21 °C  $\pm$  2 °C. Lorsque l'opération de pulvérisation a été complétée pour former une pâte de perles dans l'huile de ricin, la température de la pâte est abaissée à 10 °C et est maintenue à cette température pendant environ

trois minutes. Ensuite, 80 litres d'alcool éthylique anhydre sont ajoutés à la pâte tout en agitant pour déshydrater les perles. Le mélange est ensuite centrifugé et 300 litres d'alcool éthylique sont ajoutés aux perles centrifugées. L'alcool est ensuite extrait par centrifugation et les perles sont séchées pendant une heure à la température ambiante, puis à 35 °C jusqu'à séchage.

**Exemple 2.** — Le procédé de l'exemple 1 est répété à l'exception du fait que de l'acétate de vitamine A est utilisé et que les perles sont déshydratées et lavées à l'alcool isopropylique.

**Exemple 3.** — Le procédé de l'exemple 1 est répété à l'exception du fait que de la vitamine E est utilisée et que l'huile végétale est de l'huile de sésame à la place d'huile de ricin.

**Exemple 4.** — 0,3 g d'hydroxy-anisole butylé et 3,0 g d'hydroxy-toluène butylé sont dissous dans 20 g d'huile de coprah à 150 °C. Ensuite, 30 g de  $\beta$ -apo-8'-caroténal sont dissous dans la solution obtenue d'huile de coprah. Une solution aqueuse séparée de 110 g de gélatine du type A (300 bloom) dans 236 g d'eau à 50 °C est préparée. 50 g de sucre inverti et 40 g d'eau sont ajoutés à la solution de gélatine. Ensuite, la solution d'huile de coprah préparée ci-dessus est émulsionnée dans la solution aqueuse avec un homogénéiseur. L'émulsion résultante est ensuite aspirée à la pompe à travers une tête de gicleur de rellax placé à 12 cm au-dessus de la surface de 16 litres d'huile de ricin maintenus à 21 °C. Lorsque l'opération de pulvérisation a été complétée pour former une pâte de perles dans l'huile de ricin, la température de la pâte est abaissée à 10 °C avec de la glace sèche. Au bout de trente minutes, 24 litres d'alcool éthylique anhydre sont ajoutés tout en agitant pour déshydrater les perles. Les perles sont filtrées, de l'alcool frais est ajouté et les perles sont filtrées à nouveau. Les perles sont maintenues à la température ambiante pendant une heure puis sont séchées sous vide.

**Exemple 5.** — Le procédé de l'exemple 4 est mis en œuvre à l'exception du fait que la solution d'huile de coprah est obtenue en partant de 11 g de cis- $\beta$ -carotène, de 60 g d'huile de coprah, de 0,1 g d'hydroxy-anisole butylé et de 1,1 g d'hydroxy-toluène butylé. Les conditions de mise en œuvre du procédé et la composition de la solution aqueuse utilisée pour former l'émulsion sont identiques à celles de l'exemple 4.

Il est bien entendu qu'en ce qui concerne les applications thérapeutiques et le mode de posologie du médicament, ceux-ci dépendent entièrement du médicament utilisé pour la préparation des perles.

#### RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

[3.400 M]

I. A titre de médicaments nouveaux :

1° Des compositions contenant des substances sensibles à l'oxydation caractérisées par les points suivants :

1° Elles se présentent sous la forme physique de perles ayant des dimensions moyennes de particules correspondant à des ouvertures de tamis allant de 16 à 32 mailles par cm et comprenant une substance sensible à l'oxydation, une gélatine du type A, du sucre inverti en totalité, un anti-oxydant hydrosoluble et acceptable pharmacologiquement

et un anti-oxydant liposoluble acceptable pharmacologiquement;

2° Elles comprennent un ester de vitamine A ou un carétoïde, une gélatine du type A, du sucre inverti en totalité, un anti-oxydant à base de bisulfite et un anti-oxydant hydroxy-aromatique butylé.

Société dite :

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE,

SOCIÉTÉ ANONYME.

Par procuration :

Étienne COULOMB

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Chemical Zentralblatt*, 1963, p. 22832, vol. 134,  
cite : brevet indien, n° 62.990.

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15').

**Medicinal product based on compositions  
containing oxidation-sensitive substances**

The invention relates to a medicinal product based on compositions containing oxidation-sensitive substances and being, for example, in the form of pearls.

In particular, the medicinal product is prepared from an emulsion of an oxidation-sensitive substance in water, this emulsion is formed into droplets and the droplets are introduced into a plant oil in order to form gelatin pearls in which the oxidation-sensitive substance is contained.

In order to obtain pearls containing oxidation-sensitive substances, the process comprises the following phases:

- 1) formation of an aqueous emulsion containing, dispersed therein, an oxidation-sensitive substance and gelatin;
- 2) formation of separate droplets of this emulsion entirely above the surface of a plant oil;
- 3) possibility of these droplets falling through an inert atmosphere into this plant oil which is kept at a temperature of between about 15 and about 25°C;
- 4) cooling of the plant oil containing the droplets to a temperature of between about 0 and about 15°C;
- 5) dehydration of the gelatin pearls formed by the process.

Among the oxidation-sensitive substances which can be used to implement the invention, liposoluble materials with vitamin activity and carotenoids are preferred. The expression "liposoluble material with vitamin activity" comprises an oil containing vitamins, provitamins and pure or substantially pure vitamins,

both of natural and synthetic vitamins, or chemical derivatives of these materials, raw materials containing these substances and mixtures thereof. The invention applies in particular to the preparation of free-flowing powders containing materials with vitamin A activity, more particularly vitamin A palmitate, although it should be understood that the invention also encompasses the preparation of pearls containing any liposoluble material with vitamin activity, for example vitamins D, E and K, carotene and similar materials or mixtures of these materials, when they are prepared according to a process which will be described. The invention also relates to pearls having the composition described below.

The gelatin used in the process according to the invention is preferably gelatin known under the name "type A" gelatin. Type A gelatin is a gelatin prepared from animal hides and/or bones which have undergone a pretreatment with acid before extraction of the gelatin with hot water. Type A gelatin has an isoelectric point corresponding to a pH of from about 7.0 to about 8.3. It has also proven to be convenient to use a high-bloom type A gelatin, i.e. a gelatin with a force of between about 100 and about 300 bloom, preferably between about 200 and about 300 bloom.

In addition, it has proven to be convenient to use a sugar for the formation of the emulsion, preferably a total invert sugar, for example a mixture of about 50% d-fructose and 50% d-glucose.

The emulsion also preferably contains a pharmaceutically acceptable water-soluble antioxidant and a pharmaceutically acceptable liposoluble antioxidant. The water-soluble antioxidant is preferably sodium metabisulphite, although other antioxidants can be used, such as sodium bisulphite, sodium formaldehyde sulfoxalate, ascorbic acid, isoascorbic acid, etc.

The liposoluble antioxidants are, suitably, one or more of the following products:

butylated hydroxyanisole (2,6-di-t-butyl-4-methoxyphenol), butylated hydroxytoluene (2,6-di-t-butyl-4-methylphenol), mixed tocopherols, propyl gallate and similar products, preference being given to butylated hydroxyanisole and/or to butylated hydroxytoluene.

The percentages indicated in the specification are percentages by weight.

The amounts of the above ingredients used to form the emulsion are not critical factors, although about 10 to 40% of an oxidation-sensitive substance, from about 40% to about 60% of type A gelatin, from about 10% to about 30% of total invert sugar, from about 0.5 to about 4% of a water-soluble antioxidant and from about 1% to about 6% of a liposoluble antioxidant are generally used. The amount of substance with vitamin activity used depends on the desired composition. The amount of substance with vitamin A activity normally used is sufficient to produce pearls containing from about 200,000 to about 650,000 I.U. per gram, preferably from about 500,000 to about 600,000 I.U. per gram, based on the total weight of the pearls.

The amount of water used to form the emulsion should be sufficient to produce an emulsion which has a viscosity of between about 240 and about 340 cps. In general, between about 40% and about 75% water is used, based on the total weight of the emulsion.

The dimensions of the oil particles dispersed in the emulsion are suitably maintained between about 0.5 and about 10 microns with occasional exceptions.

The preparation of the emulsion containing the oxidation-sensitive substance can be carried out by known processes. An example of a process which has proven to be satisfactory is given below: the gelatin is dissolved in the water with moderate heating, and the oxidation-sensitive substance is then dispersed or emulsified in the gelatin solution. The sugar, along with all of the adjuvants, can be introduced into the mixture either before or after the addition of the

oxidation-sensitive substance. The mixture is stirred until a uniform dispersion is obtained and, if necessary, by passing the mixture through a homogenizer.

Additional ingredients comprising emulsifiers such as lecithin, diluents and solubilizing agents, such as sesame oil, groundnut oil, cottonseed oil and similar oils, agents which impart an odour, dyes and other adjuvants conventionally used in pharmaceutical preparations can optionally be incorporated into the emulsion according to the invention.

The plant oil used to catch the droplets of the emulsion is preferably castor oil, although other plant oils, such as corn seed oil, soybean oil or sesame oil, can be used, although these are not as desirable as castor oil.

The introduction of droplets of the emulsion containing the vitamin into the plant oil is carried out by ejecting the emulsion from a nozzle which is mobile or fixed on a fixed bed of plant oil at intervals spaced such that the droplets do not coalesce. According to one variant, the plant oil is in the form of a mobile layer, i.e. it is stirred under a fixed nozzle adjusted to allow the droplets to fall at a rate such that the droplets do not coalesce in the plant oil. The plant oil should be maintained at a temperature of between about 15° and 25°C, preferably between 18° and about 22°C, in order to obtain symmetrical spheres of substantially constant diameter which do not break during stirring. The specific process for introducing the droplets of the emulsion into the plant oil is not a critical factor, except for the fact that it is necessary, for the invention, for the droplets to be formed in the air or in another substantially inert atmosphere before penetrating into the plant oil.

The plant oil containing the pearls is then cooled to a temperature of between about 0° and about 15°C, preferably to about 5°C, for a period of between



about five minutes and about sixteen hours in order to complete the gelation.

When the pearls or granules have been gelled by cooling, they can be extracted from the mineral or plant oil, in which they are in suspension, by filtration, centrifugation or by other appropriate means. The residual oil can be extracted by washing the surface of the granules with a suitable solvent, preferably a lower alkanol such as ethanol, isopropanol, butanol, etc. The small pearls can then be dried under an atmosphere of suitably low humidity. The pearls obtained by this process are essentially dry and free of oil. It is desirable for this drying process to be carried out, at least partially, by means of liquids suitable for extraction of water, such as lower alkanols, but for it to be carried out at a rate such that no tension remains in the pearls. These liquids also have a tendency to harden the pearls and can be added to the cooled oil suspension of the pearls in order to facilitate the "fixing" of the pearls and also to facilitate their filtration.

If the pearls are dried too quickly, they have a tendency to become hardened and cracking and fragmentation will often be produced. A person skilled in the art can readily determine an appropriate drying rate such that the finished product has good mechanical strength. This is particularly important when large amounts of the product are intended to be conveyed or stored. Friction and pressure are liable to abrade and crush the particles and consequently damage the vitamin constituents. One characteristic of the invention lies in the fact that the pearls containing the vitamin compounds dispersed in these pearls have ample mechanical strength, despite their high vitamin content.

The pearls prepared by the process according to the invention adopt an almost entirely spheroid shape with entirely uniform dimensions corresponding to an aperture size from about 8 to about 40 mesh per cm, and

generally from about 16 to about 32 mesh per cm. The pearls formed from the droplets of the emulsion have approximately the same particle sizes as the droplets, although some reduction can take place. The pearls are particularly resistant to crushing and are entirely stable on storage.

It is normally desirable to implement the invention in order, if possible, to use substances which are at least of pharmaceutical value.

Example 1. - 25.1 kg of a type A gelatin (grains corresponding to an aperture of from 1 to 8 mesh per cm; 300 bloom) are rapidly added, with stirring, to 58.5 litres of distilled water maintained at a temperature of 40°C. The temperature of the mixture is raised quickly to 55°C and is maintained at this value until the solution is complete.

Next, a mixture of 11.75 kg of total invert sugar and 6.45 kg of distilled water, heated to between 55 and 60°C, is added and the solution is mixed at high speed for about ten minutes. The gelatin solution is stirred and a mixture of an antioxidant containing vitamin A and prepared by mixing together 16.65 kg of vitamin A palmitate, 1.5 kg of butylated hydroxytoluene and 0.5 kg of butylated hydroxyanisole at a temperature of about 60°C, is added to the solution, with mixing. A mixture of 2 kg of sodium metabisulphite and 5.0 litres of distilled water is then added. The viscosity of the emulsion is then adjusted to  $290 \pm 20$  cps by adding distilled water and measuring the viscosity with a viscometer. The emulsion is then drawn by pump through a nozzle head about 12 cm above the surface of 240 litres of castor oil, which contain 0.2% butylated hydroxytoluene and which is maintained at a temperature of  $21^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ . When the spraying operation has been completed to form a paste of pearls in the castor oil, the temperature of the paste is lowered to 10°C and is maintained at this temperature for about thirty minutes. Next, 800 litres of anhydrous ethanol are added to the paste, with stirring, to

dehydrate the pearls. The mixture is then centrifuged and 300 litres of ethanol are added to the centrifuged pearls. The alcohol is then extracted by centrifugation and the pearls are dried for one hour at room temperature, and then at 35°C until dry.

Example 2. The process of Example 1 is repeated, except for the fact that vitamin A acetate is used and the pearls are dehydrated and washed with isopropanol.

Example 3. The process of Example 1 is repeated, except for the fact that vitamin E is used and the plant oil is sesame oil instead of castor oil.

Example 4. - 0.3 g of butylated hydroxyanisole and 3.0 g of butylated hydroxytoluene are dissolved in 20 g of coconut oil at 150°C. Next, 30 g of  $\beta$ -apo-8'-carotenal are dissolved in the coconut oil solution obtained. A separate aqueous solution of 110 g of type A gelatin (300 bloom) in 236 g of water at 50°C is prepared. 50 g of invert sugar and 40 g of water are added to the gelatin solution. Next, the coconut oil solution prepared above is emulsified in the aqueous solution with a homogenizer. The resulting emulsion is then drawn by pump through a reflux nozzle head placed 12 cm above the surface of 16 litres of castor oil maintained at 21°C. When the spraying operation has been completed to form a paste of pearls in the castor oil, the temperature of the paste is lowered to 10°C with dry ice. After 30 minutes, 24 litres of anhydrous ethanol are added, with stirring, to dehydrate the pearls. The pearls are filtered off, fresh alcohol is added and they are filtered off again. The pearls are maintained at room temperature for one hour and then dried under vacuum.

Example 5. - The process of Example 4 is carried out, except for the fact that the coconut oil solution is obtained starting with 11 g of cis- $\beta$ -carotene, 60 g of coconut oil, 0.1 g of butylated hydroxyanisole and 1.1 g of butylated hydroxytoluene. The conditions for carrying out the process and the

composition of the aqueous solution used to form the emulsion are identical to those of Example 4.

It is clearly understood that, as regards the therapeutic applications and the method for dosing the medicinal product, these depend entirely on the medicinal product used for the preparation of the pearls.

#### SUMMARY

The subject of the invention is:

I. As novel medicinal products:

Compositions containing oxidation-sensitive substances, characterized by the following points:

1. They are in the physical form of pearls with average particle dimensions corresponding to aperture sizes ranging from 16 to 32 mesh per cm and comprising an oxidation-sensitive substance, a type A gelatin, total invert sugar, a pharmaceutically acceptable water-soluble antioxidant and a pharmaceutically acceptable liposoluble antioxidant;

2. They comprise a vitamin A ester or a carotenoid, a type A gelatin, total invert sugar, a bisulphite-based antioxidant and a butylated hydroxy-aromatic antioxidant.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**